

Stammzellforschung in Deutschland – Möglichkeiten und Perspektiven

Prof. Dr. Yves-Alain Barde
Universität Basel

Stellungnahme
zur
Stammzellforschung

Stellungnahme

1. *Stand der Forschung mit humanen embryonalen Stammzellen (heSZ).*

Die Forschung mit heSZ ist allgemein als noch exploratorisch anzusehen, da wesentliche Erkenntnisse noch ausstehend sind. Seit etwa einem Jahr gibt es allerdings einen Konsens darüber, dass heSZ Genexpressionsmuster aufweisen, die auffallende Ähnlichkeiten mit denen der Maus zeigen. Das heisst, dass es erst seit kurzem überzeugende Kriterien gibt, um heSZ charakterisieren zu können. Noch gibt es allerdings keine Einigkeit darüber, wie heSZ am besten zu kultivieren sind, vor allem deswegen, weil die „Wundersubstanz“ LIF (leukemia inhibitory factor), die letztendlich die Voraussetzung für alle Arbeiten mit embryonalen Stammzellen der Maus darstellt, keine Wirkung auf heSZ zeigt. Durch was genau LIF zu ersetzen ist bleibt noch unklar und ist Gegenstand aktueller Untersuchungen.

2. *Anwendungen und Erfolgsaussichten*

Realistische Aussichten haben zurzeit weniger mit den viel diskutierten Transplantationsansätzen zu tun, als viel mehr mit der einzigartigen Möglichkeit, neuartige *in vitro* Modelle mit heSZ zu entwickeln. Insbesondere für die Charakterisierung von menschlichen Genen, die in einem relevanten zellulären Kontext exprimiert sein sollten, gibt es zu heSZ keine Alternative. Die ist vielleicht vor allem für die Neurobiologie und Neuropharmakologie wichtig, weil die Expression von cDNAs in humanen 293 (Tumor) Zellen oft nicht die adäquaten posttranslationalen Veränderungen ermöglicht. Der zweite wesentliche Aspekt ist die Möglichkeit, mit heSZ neue *in vitro* Modelle von Krankheiten zu entwickeln („disease modelling“). Es ist theoretisch möglich, aus befruchteten Eiern Stammzellen zu isolieren und zu kultivieren, z.B. im Rahmen von genetischen „screens“ bei Eltern, die Träger von Mutationen sind. Gerade die Eier, aus denen heSZ isoliert worden wären und Gendefekte aufweisen, würden nicht implantiert und wären für die Forschung von besonders grossem Interesse. Für manche Krankheiten des Nervensystems im Menschen gibt es keine geeignete Modellsysteme, da z.B. manche Gene unterschiedlich exprimiert („gespliced“) sind. Der dritte Aspekt ist die „regenerative Medizin“, d.h. die Möglichkeit, definierte, aus heSZ produzierten Vorläuferzellen zu implantieren, um defekte Organe zu ersetzen. Allerdings wird möglicherweise dies auch mit Kerntransplantation gekoppelt sein müssen, da die Gefahr Abstossreaktionen sonst besteht. Es ist aber auch denkbar, dass wenn das Repertoire an vorhandenen heSZ gross genug sein sollte, eine ausreichende Auswahl an kompatiblen Zellen vorhanden sein könnte.

So spektakulär die Transplantation und Regeneration Aussichten auch sind ist es aber damit zu rechnen, dass noch viele Vorarbeiten geleistet werden müssten, um die Erfolgsaussichten überhaupt vernünftig einschätzen zu können und realistische Zeitangaben machen zu können. Die geweckten Hoffnungen im Rahmen von möglichen Therapien nach Läsion des Rückenmarks oder bei der Alzheimersche Krankheit haben noch keine hinreichende Basis, um zu diesem Zeitpunkt ernsthaft in Betracht gezogen zu werden. Anders ist die Lage bei der Krankheit von Parkinson anzusehen, da eine präzise Verschaltung der implantierten Zellen nicht unbedingt notwendig sein würde. Nach meinem Wissenstand handelt es sich bei der „regenerativen Medizin“ mit heSZ um langfristige Ansätze, die nicht allein als Grundlage für eine Gesetzänderung des Embryonenschutzgesetzes in Deutsch-

land sein sollten, da zu viele grundlegende Arbeiten noch notwendig sind, um das Potential der Implantation von Vorläuferzellen, die aus heSZ entstehen würden, überhaupt einschätzen zu können.

3. *Implikationen der jetzigen Gesetzgebung in Deutschland*

Die jetzige, vergleichsweise ausserordentlich restriktive Gesetzgebung in Deutschland bezüglich heSZ ist schädlich für die europäische Forschung allgemein, und somit generell für das Erscheinungsbild von Deutschland in der Wissenschaft. Da im Prinzip zunehmend Gelder der europäischen Union in die Grundlagenforschung auf dem Gebiet der Stammzellenforschung fliessen sollten, ist die massive, negative Einflussnahme von Deutschland auf diesem sehr wichtigen Gebiet bereits stark zu spüren. Da für viele Länder ausserhalb Deutschland die Haltung bezüglich heSZ nicht leicht nachzuvollziehen ist, entsteht somit der Eindruck eines deutschen Diktates, der unter europäischen Forschern bereits sehr kritisch diskutiert wird. Darüber hinaus ist es abzusehen, dass Deutschland selbst langfristig massiv unter den Konsequenzen der jetzigen Gesetzgebung leiden wird. Sollten insbesondere heSZ tatsächlich der einzige Weg bleiben, z.B. Rezeptoren für Neurotransmitter zu exprimieren, um neue Pharmaka zu entwickeln, würde schon allein aus diesem Grund die deutsche Biotechnologie und Pharmaindustrie unter massiven Nachteilen leiden. Obwohl es für den Verfasser unklar ist, ob die verbreitete Skepsis, die die Entwicklung der Gentechnologie in den achtziger Jahren in Deutschland begleitet hat, ein Hauptgrund für die vergleichsweise ungünstige Entwicklung der Pharmaindustrie in Deutschland war, ist dennoch festzuhalten, dass viele Arbeitsplätze in anderen Ländern wie z.B. Grossbritannien, in Frankreich und der Schweiz entstanden sind, die oft von Wissenschaftlern und anderen Fachkräften besetzt sind, die in Deutschland eine ausgezeichnete berufliche Ausbildung genossen haben, dennoch aber offenbar Arbeitsplätze ausserhalb Deutschland gefunden haben.

4. *Adulte oder Gewebestammzellen v. embryonale Stammzellen des Menschen*

Eine bedauerliche, nicht leicht nachvollziehbare Entwicklung, die oft Debatten über Stammzellen begleitet, ist die Gegenüberstellung von adulten gegenüber embryonalen Stammzellen. Die einzigen Gemeinsamkeiten von diesen Stammzellen sind erstens die Fähigkeit, sich einerseits unlimitiert, z.B. lebenslang zu teilen, zweitens ihre Fähigkeit verschiedene Zelltypen bilden zu können. Ansonsten trennen fast alle sonstigen Eigenschaften diese 2 Zelltypen, allen voran die Fähigkeit, sich unlimitiert *in vitro* zu teilen, ohne die Stammzellen Eigenschaften zu verlieren. Wie oben geschildert ist dies eigentlich nur für embryonale Stammzellen der Maus klar etabliert, wobei vermutlich Ähnliches mit heSZ bald passieren wird, wie oben geschildert. Hingegen ist es bis heute nicht möglich, mit der möglichen Ausnahme von hämatopoietischen Zellen der Maus, adulte Stammzellen undifferenziert, also gleich bleibend, *in vitro* zu vermehren. Viele Berichte, seit 2000, haben leider zu grosser Verwirrung auf diesem Gebiet geführt, was das eigentliche Potential von adulten Stammzellen wirklich ist. Leider haben sich die allermeisten entscheidenden Berichte als Fehl- oder Überinterpretationen herausgestellt und enthalten Ergebnisse, die nicht reproduzierbar sind (s. *Nature* 446, 29. März 2007, S. 485-486). Somit dürfen sie auf keinem Fall die Basis für den oft gemachten Vorschlag bilden, heSZ durch adulte Stammzellen zu ersetzen. Natürlich ist es nicht ausgeschlossen, dass es in Zukunft doch möglich

sein wird, adulte Stammzellen so zu behandeln, dass sie reproduzierbar ein Potential vergleichbar mit dem von heSZ entwickeln. Es kann auch sein, dass neuartige adulte Stammzellen, wie z.B. aus den Gonaden isoliert werden und ein entsprechendes Potential zeigen. Sei es aber auch nur aus dem Grund, eine solide wissenschaftliche Basis dafür zu haben, das Differenzierungspotential von embryonalen und mit dem von adulten Stammzellen zu vergleichen sollte unbedingt die Forschung von beiden Zelltypen gefördert werden. Es handelt sich um komplementäre, nicht aber um konkurrierende oder alternative Forschungsansätze.

5. *Ethische Bedenken*

Die Grundlage der jetzigen Gesetzgebung in Deutschland ist das Embryonenschutzgesetz. Es ist aber vor allem die Grundlagenforschung, die unter der radikalen Form ihrer Anwendung leidet, nicht aber – glücklicherweise – die vielen Frauen, die sich in Deutschland für einen Schwangerschaftsabbruch entscheiden, und schon gar nicht die noch viel zahlreicheren Frauen, die als Verhütungsmethode, die Implantation von befruchteten Eiern verhindern. Unter diesen Umständen ist es für viele außerhalb Deutschlands schwierig zu verstehen, wieso neue Erkenntnisse, die z.B. für die Entwicklung von besseren Medikamenten führen könnten (s. oben), nicht gewonnen werden dürfen. Dieser Umstand sollte auch Teil der ethischen Debatte sein.

Zur Person:

Y.-A. Barde ist Neurobiologin und arbeitete bis Ende 2000 rund 20 Jahre für die Max-Planck-Gesellschaft. Seit seinem Umzug nach Basel im Jahr 2001, beschäftigt sich seine Gruppe intensiv mit embryonalen Stammzellen. Sie konnte als erste zeigen, dass aus embryonalen Stammzellen der Maus, reine Populationen von neuronalen Vorläuferzellen entstehen, die wiederum zu reinen und definierten Neuronen weiterdifferenzieren¹. Dieses neuartige *in vitro* System lieferte neue Erkenntnisse über Mechanismen der Neurodegeneration². Seit Herbst 2006 beschäftigt sich seine Gruppe auch mit heSZ im Rahmen eines europäischen Projekts (ESTOOLS).

1. Bibel, M., Richter, J., Schrenk, K., Tucker, K.L., Staiger, V., Korte, M., Goetz, M. and Barde, Y.-A. (2004). Differentiation of mouse embryonic stem cells into a defined neuronal lineage. *Nature Neurosci.* **7**, 1003-1009

2. Plachta, N., Annaheim, C., Bissiere, S., Lin, S., Rüegg, M., Hoving, S., Müller, D., Poirier, F., Bibel, M., and Barde, Y.-A. (2007) Identification of a lectin causing the degeneration of neuronal processes using engineered embryonic stem cells *Nature Neuroscience* (in press)